

Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

Heinrich Heine
HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT
DÜSSELDORF

2005/2006

Heinrich Heine

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2005/2006**

**Jahrbuch der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
2005/2006**

**Herausgegeben vom Rektor
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. Dr. Alfons Labisch**

**Konzeption und Redaktion:
em. Univ.-Prof. Dr. Hans Süßmuth**

© Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2006
Einbandgestaltung: Wiedemeier & Martin, Düsseldorf
Titelbild: Schloss Mickeln, Tagungszentrum der Universität
Redaktionsassistent: Georg Stüttgen
Beratung: Friedrich-K. Unterweg
Satz: Friedhelm Sowa, L^AT_EX
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg
Gesetzt aus der Adobe Times
ISBN 3-9808514-4-3

Inhalt

Vorwort des Rektors	11
Gedenken	15
Rektorat	17
ALFONS LABISCH (Rektor)	
Die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ist eine Forschungsuniversität ..	19
HILDEGARD HAMMER	
Der Bologna-Prozess – Chancen und Schwächen einer erzwungenen Studienreform	29
CHRISTOPH AUF DER HORST	
Das Studium Universale der Heinrich-Heine-Universität zwischen „akademeia“ und „universitas“	41
40 Jahre Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf	
HERMANN LÜBBE	
Universitätsjubiläen oder die Selbsthistorisierung der Wissenschaften	53
Medizinische Fakultät	
<i>Dekanat</i>	65
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	69
WOLFGANG H. M. RAAB (Dekan) und SIBYLLE SOBOLL	
Forschung und Lehre in der Medizinischen Fakultät	73
JÜRGEN SCHRADER	
Systembiologie – Neue Perspektiven für die Medizin?	79
ORTWIN ADAMS und HARTMUT HENGEL	
Husten, Schnupfen, Heiserkeit – Über alte und neue Respirationstraktviren	85
WILFRIED BUDACH und EDWIN BÖLKE	
Strahlende Zukunft – Radioonkologie 2010	103
HILDEGARD GRASS und STEFANIE RITZ-TIMME	
Frauen- und Geschlechterforschung, Gewaltopfer und Rechtsmedizin	107
GESINE KÖGLER und PETER WERNET	
Die José Carreras Stammzellbank Düsseldorf – Entwicklung, klinische Ergebnisse und Perspektiven	119

NIKOLAS HENDRIK STOECKLEIN und WOLFRAM TRUDO KNOEFEL Disseminierte Tumorzellen bei gastrointestinalen Karzinomen – Molekular- genetische Analyse der relevanten Tumorzellen zum Aufsuchen therapeu- tischer Zielstrukturen für effektive adjuvante Therapien	137
---	-----

Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

<i>Dekanat</i>	151
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	153
PETER WESTHOFF (Dekan) Die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät – Der Weg im Jahr 2005	159
JÖRG BREITKREUTZ Arzneizubereitungen für Kinder	161
STEFAN U. EGELHAAF Weiche Materie – Treffpunkt von Physik, Chemie und Biologie	173
THOMAS HEINZEL Nanoelektronik und mesoskopischer Transport	185
MICHAEL LEUSCHEL und JENS BENDISPOSTO Das ProB-Werkzeug zur Validierung formaler Softwaremodelle	199
CHRISTINE R. ROSE Doppelt hält besser – Elektrische und chemische Signalgebung in Gehirnzellen	209

Philosophische Fakultät

<i>Dekanat</i>	227
<i>Neu berufene Professorinnen und Professoren</i>	229
BERND WITTE (Dekan) Die Philosophische Fakultät auf dem Weg in die entgrenzte Wissensgesellschaft	231
ANDREA VON HÜLSEN-ESCH, WILHELM G. BUSSE und CHRISTOPH KANN Das Forschungsinstitut für Mittelalter und Renaissance	237
SABINE KROPP Institutionenbildung in postsowjetischen Ländern – Entwurf eines Analysekonzepts	245
KARL-HEINZ REUBAND Teilhabe der Bürger an der „Hochkultur“ – Die Nutzung kultureller Infrastruktur und ihre sozialen Determinanten	263

SHINGO SHIMADA

- Wozu „Modernes Japan“? Zur Konzeptualisierung des Lehrstuhls
 „Modernes Japan II mit sozialwissenschaftlichem Schwerpunkt“ 285

Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät

Dekanat 293

CHRISTOPH J. BÖRNER (Dekan)

- Bachelor und Master in der Betriebswirtschaftslehre –
 Der Düsseldorfer Ansatz 295

HEINZ-DIETER SMEETS und H. JÖRG THIEME

- Demographische Entwicklung und Globalisierung –
 Ökonomische Konsequenzen 311

HORST DEGEN und PETER LORSCHIED

- „Euro = Teuro“ – Lässt sich diese Gleichung statistisch belegen? 329

BERND GÜNTER und LUDGER ROLFES

- Wenn Kunden lästig werden – Kundenbewertung und
 Umgang mit unprofitablen Kundenbeziehungen durch Unternehmen 345

BERND GÜNTER

- Über den Tellerrand hinaus – „Studium laterale“ 359

Juristische Fakultät

Dekanat 367

HORST SCHLEHOFER (Dekan)

- Das Bachelor-Master-System – Ein Modell für die Juristenausbildung? 369

ANDREAS FEUERBORN

- Der integrierte deutsch-französische Studiengang
 der Juristischen Fakultäten der Université de Cergy-Pontoise und
 der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 379

ULF PALLME KÖNIG

- Die rechtliche Einordnung der Kooperationsvereinbarung zwischen Uni-
 versität und Universitätsklinikum nach nordrhein-westfälischem Recht 387

Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.

GERT KAISER

- Die Freundesgesellschaft der Heinrich-Heine-Universität 401

OTHMAR KALTHOFF

- Jahresbericht 2005 405

Sonderforschungsbereiche der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

CHRISTEL M. MARIAN und WILHELM STAHL

Der Sonderforschungsbereich 663
„Molekulare Antwort nach elektronischer Anregung“ 409

Forschergruppen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

VICTORIA KOLB-BACHOFEN, MIRIAM CORTESE, JÖRG LIEBMANN,
SABINE KOCH und NICOLE FITZNER

Regulation der Entzündungsreaktion –
Eine wichtige Rolle für Stickstoffmonoxid 421

DIRK SCHUBERT und JOCHEN F. STAIGER

Die Analyse von „Was“ und „Wo“ in neuronalen Netzen
des primären somatosensorischen Kortex 433

Graduiertenkollegs der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

OSWALD WILLI

Das Graduiertenkolleg 1203
„Dynamik heißer Plasmen“ 453

AXEL GÖDECKE

Proteininteraktionen und -modifikationen im Herzen –
Das Graduiertenkolleg 1089 auf dem Weg
in das postgenomische Zeitalter 459

Zentrale wissenschaftliche Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Humanwissenschaftlich-Medizinisches Forschungszentrum

DIETER BIRNBACHER

Das Humanwissenschaftlich-Medizinische Forschungszentrum
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 475

DIETER BIRNBACHER und LEONORE KOTTJE-BIRNBACHER

Ethische Fragen bei der Behandlung von Patienten
mit Persönlichkeitsstörungen 477

Biotechnologie – Ein gemeinsamer Forschungsschwerpunkt der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und des Forschungszentrums Jülich

KARL-ERICH JAEGER

Das Zentrum für Mikrobielle Biotechnologie 491

CHRISTIAN LEGGEWIE, THOMAS DREPPER, THORSTEN EGGERT, WERNER HUMMEL, MARTINA POHL, FRANK ROSENAU und KARL-ERICH JAEGER Molekulare Enzymtechnologie – Vom Gen zum industriellen Biokatalysator	501
--	-----

JÖRG PIETRUSZKA, ANJA C. M. RIECHE, NIKLAS SCHÖNE und THORSTEN WILHELM Naturstoffchemie – Ein herausforderndes Puzzlespiel	519
--	-----

Institute an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Institut für umweltmedizinische Forschung

JEAN KRUTMANN Das Institut für umweltmedizinische Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf gGmbH	535
--	-----

Institute in Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Düsseldorfer Institut für Dienstleistungs-Management

WINFRIED HAMEL Das Düsseldorfer Institut für Dienstleistungs-Management – Eine virtuelle Forschungseinrichtung	561
--	-----

Institut für Internationale Kommunikation

CHRISTINE SCHWARZER und MATTHIAS JUNG Universitätsnah wirtschaften – Das Institut für Internationale Kommunikation in Zusammenarbeit mit der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e.V.	573
---	-----

Zentrale Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Universitäts- und Landesbibliothek

IRMGARD SIEBERT und CAROLA SPIES Aufbruch in die Zukunft – Der 94. Deutsche Bibliothekartag in Düsseldorf	589
---	-----

Universitätsrechenzentrum

STEPHAN OLBRICH, NILS JENSEN und GABRIEL GAUS EVITA – Effiziente Methoden zur Visualisierung in tele-immersiven Anwendungen	607
---	-----

Husten, Schnupfen, Heiserkeit – Über alte und neue Respirationstraktviren

Einleitung

Der erste Teil des Titels „Husten, Schnupfen, Heiserkeit“ ist dem Volksmund entnommen und spiegelt den weit verbreiteten Eindruck wider, dass Infekte der oberen Luftwege scheinbar genauso zum Leben gehören wie das gelegentliche Durchleben von Schlechtwetterperioden. Wenn im zweiten Teil der Überschrift von „neuen“ Respirationstraktviren die Rede ist, wird man im Rückblick auf die letzten Jahre schnell daran erinnert, dass es neben den harmloseren Verursachern dieses Symptomenkomplexes auch Vertreter wie das SARS-Virus oder die aviären Influenzaviren („Vogelgrippe“) gibt, die eine tödliche Gefährdung für das Individuum, darüber hinaus aber auch eine globale Bedrohung darstellen. Respirationstraktviren erscheinen durch die Wahl ihres Eintrittsortes besonders heimtückisch, denn sie nutzen hierfür den Atemtrakt, der in elementarer Weise zum Leben gehört. Der Respirationstrakt bildet mit mehr als 200 m² die größte Körperoberfläche des Menschen, über die ein permanenter Kontakt mit der Außenwelt besteht. Der nachfolgende Artikel soll eine Übersicht über das Erregerspektrum und deren Besonderheiten liefern. Er macht deutlich, wie sehr molekulare Techniken die Virusdiagnostik in relativ kurzer Zeit verbessert haben. Abschließend werden Entwicklungen der antiviralen Therapie sowie der Prophylaxe angesprochen.

Epidemiologie und Pathogenese der viralen respiratorischen Infekte

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzte im Jahr 2002, dass von 18,3 Millionen Menschen, die im Laufe eines Jahres an einer Infektionskrankheit sterben, fast vier Millionen Infektionen des Respirationstraktes erliegen,¹ wozu noch einmal 1,5 Millionen an Tuberkulose Verstorbene kommen. Die größte Gefährdung geht dabei von Infekten unterhalb der Stimmlippen aus, die man als „Infekte der unteren Luftwege“ bezeichnet (*lower respiratory tract infections*, LRTI). Im Erwachsenenalter spielt dabei neben den bakteriellen Pneumonieerregern die Influenza eine wichtige Rolle. Anders dagegen im Kleinkindesalter, in dem in den Industrienationen 70 Prozent der Bronchiolitiden, die zur Hospitalisierung führen, durch das *respiratory syncytial virus* (RSV) verursacht werden.² In den USA führt dieses Virus zu ca. 91.000 Hospitalisierungen pro Jahr mit geschätzten Kosten von 300 Millionen Dollar. In Europa ist das RSV für 42 bis 45 Prozent der LRTI bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr verantwortlich, mit der höchsten Komplikationsrate im ersten Lebenshalbjahr.³ Das größte tödliche Potenzial geht jedoch von

¹ Vgl. World Health Organization (2004).

² Vgl. Henrickson *et al.* (2004).

³ Vgl. Simoes und Carbonell-Estrany (2003).

den Influenzaviren aus, die in den Jahren 1918, 1957 und 1968 drei Pandemien verursacht haben, von denen die von 1918 („Spanische Grippe“) allein geschätzte 20 bis 50 Millionen Todesopfer weltweit forderte. Die Tatsache, dass seit nunmehr knapp vier Jahrzehnten keine Influenzapandemie zu verzeichnen war, andererseits seit 1997 eine aviäre Influenza (H5N1) mit Speziesübertritten auch auf den Menschen zu beobachten ist, lässt die Besorgnis aufkommen, dass eine neue Seuche geradezu überfällig sein könnte.

Betrachtet man neben den schweren respiratorischen Infekten und der dadurch verursachten Hospitalisierungsrate die Häufigkeit der „leichteren“ respiratorischen Infekte, die aber zu einem ambulanten Arztkontakt führen, ergeben sich medizinisch wie volkswirtschaftlich relevante Zahlen: Studien aus den USA zwischen 1980 und 1996 ergaben, dass 19 Prozent der Arztbesuche infektiöse Erkrankungen als Ursache haben, wobei Infekte der oberen Luftwege (*upper respiratory tract infections*, URTI) mit 38 Prozent führen, gefolgt von den Mittelohrentzündungen (15,1 Prozent) als deren häufige Komplikation sowie den Infekten der unteren Luftwege (14,1 Prozent).⁴ Die Respirationstraktviren haben ihr Replikationsoptimum bei 28 bis 33 °C und sind damit den Gegebenheiten im oberen Respirationstrakt angepasst. Bevorzugt beim Husten oder Niesen werden sie als Tröpfcheninfektion effizient vom Infizierten auf den Nichtinfizierten übertragen. Die „Erkältungssaison“ beginnt meist zwischen Spätsommer und Herbst und hält sich dann bis zum Frühjahr auf erhöhtem Niveau. Studien aus den USA zeigen dabei typische Anstiege der Rhinovirusinfektionen im frühen Herbst sowie im Frühjahr,⁵ während die Koronaviren im Winter am deutlichsten hervortreten.⁶ Die jährliche Influenzasaison beginnt oft zur Jahreswende, in manchen Jahren auch erst zwei bis drei Monate später. Ähnliche Schwankungen sieht man bei den RSV-Infektionen, was auch bei den in unserem Institut nachgewiesenen RSV-Infektionen bei pädiatrischen Patienten zu erkennen ist (Abb. 1): Während im Winter 2004/2005 die höchste Inzidenz im Dezember zu verzeichnen war, verschob sich diese im Winter 2005/2006 auf den März. Der deutsche Begriff „Erkältung“ wie auch das im Angelsächsischen verwendete *common cold* suggerieren einen Zusammenhang zwischen der Unterkühlung des Körpers und der Empfänglichkeit für respiratorische Infekte. Dies hat teilweise übertriebene Vorsichtsmaßnahmen in der Kindererziehung und dem Eigenverhalten bezüglich Kleidung und Aktivitäten im Freien während der kalten Jahreszeit zur Folge, die einer ernsthaften wissenschaftlicher Überprüfung nicht standhalten. So wurde schon in Studien aus den 1960er Jahren ein Zusammenhang zwischen Unterkühlung und der Empfänglichkeit für Rhinoviren widerlegt.⁷ Vielmehr scheint dafür das zur kalten Jahreszeit übliche geänderte Sozialverhalten, das von Aktivitäten in geschlossenen Räumen geprägt ist, verantwortlich zu sein. Ebenso bewirken Änderungen der relativen Luftfeuchtigkeit eine gesteigerte Stabilität der Viren und eine erhöhte Übertragbarkeit.⁸

Die Gründe dafür, dass ein Erwachsener durchschnittlich zwei- bis viermal pro Jahr, ein Kind sogar sechs- bis achtmal einen respiratorischen Infekt erleidet,⁹ liegen in der antigenen Vielfalt der entsprechenden Virusgruppen sowie in der nicht vollständigen Immunität,

⁴ Vgl. Armstrong und Pinner (1999).

⁵ Vgl. Gwaltney *et al.* (1966).

⁶ Vgl. Monto (⁴1997).

⁷ Vgl. Douglas *et al.* (1967).

⁸ Vgl. Gwaltney (1984).

⁹ Vgl. Dingle *et al.* (1964) sowie Gwaltney *et al.* (1966).

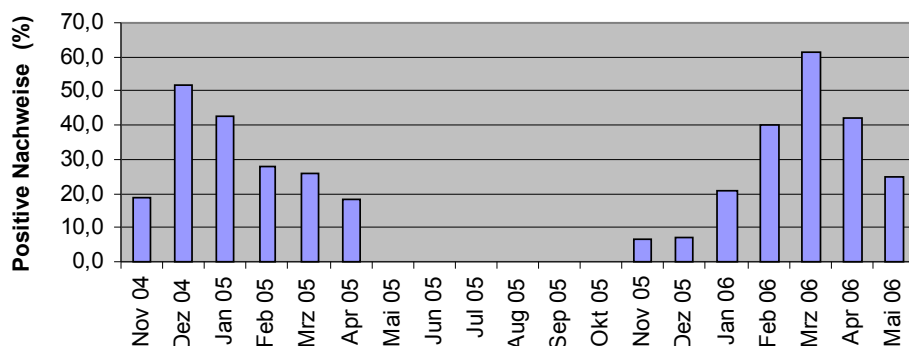


Abb. 1: Positive RSV-Nachweise im Institut für Virologie (UKD) bei pädiatrischen Patienten (Nov 2004 – Mai 2006) bezogen auf die Gesamtzahl der Verdachtsfälle

die diese als letztendlich lokale Infektionen zu bezeichnenden Erkrankungen hinterlassen. Bis auf die Adenoviren sind alle anderen viralen Erreger von Atemwegsinfektionen RNA¹⁰-Viren. Für diese gilt generell, dass sie gegenüber DNA-Viren einer erhöhten Mutationsrate unterliegen, da zufällige Fehler bei ihrer Replikation aufgrund des Fehlens eines *proof-reading* für RNA in der Zelle nicht korrigiert werden. Allein die Rhinoviren als Hauptverursacher des „banalen“ Schnupfens teilen sich in weit mehr als 100 verschiedene Typen, die jeder für sich nach Erstinfektion bestenfalls eine typenspezifische Immunität hinterlassen. Influenzaviren unterliegen einem „antigenen Drift“, der zu ständig neuen antigenen Determinanten in den beiden Glykoproteinen Hämagglutinin und Neuraminidase führt. Dies hat zur Folge, dass die verwendeten Impfstoffe jährlich aktualisiert werden müssen und darüber hinaus getrennte Impfstoffempfehlungen für die Länder der nördlichen und die der südlichen Hemisphäre existieren. Ein Alleinstellungsmerkmal der Influenzaviren unter den respiratorischen Viren ist das Phänomen des „antigenen Shifts“, der die Ursache für die bereits zuvor erwähnten Pandemien ist. Dabei bewirkt der Austausch ganzer Gensegmente zwischen verschiedenen Influenzaviren massive Änderungen der antigenen Eigenschaften, aber auch des Wirts- und Zelltropismus und der Replikationseffizienz.

Ein weiterer Grund für die häufigen Infekte mit respiratorischen Viren scheint die recht komplexe und noch längst nicht komplett verstandene Interaktion der Viren mit dem Immunsystem zu sein. Bei Koronaviren sind Reinfektionen mit dem identischen Typ häufig; bis zu 80 Prozent der Patienten, die sich mit Koronavirus OC43 infizieren, weisen zuvor neutralisierende Antikörper auf.¹¹ Gemeinhin wird neutralisierenden Antikörpern, die mit Oberflächenantigenen des Virus reagieren und somit dessen Adsorption an die Zielzelle verhindern, eine hohe Schutzwirkung vor Infektionen zugeschrieben. Viele Unklarheiten bestehen auch bei der Pathogenese der RSV-Infektion bezüglich der Tatsache, dass die schwersten klinischen Infektionen im ersten Lebenshalbjahr beobachtet werden, wenn

¹⁰ *ribonucleic acid* (Ribonukleinsäure)

¹¹ Vgl. Monto (⁴1997).

beim Kind noch RSV-spezifische Antikörper der Mutter vorhanden sind.¹² Bereits Monate nach der Erstinfektion sowie im gesamten weiteren Verlauf des Lebens kann es zu Reinfektionen mit demselben Subtyp kommen. Im höheren Alter¹³ sowie bei kardiopulmonalen Grunderkrankungen¹⁴ beobachtet man schwer verlaufende RSV-Infekte. Einer der Gründe für schwere Krankheitsverläufe im Kindesalter könnte sein, dass bei manchen Patienten während der Immunantwort eine Imbalance in der Ausprägung der T-Zell-Antwort zugunsten einer Th2-Reaktion und mangelhaften Th1-Reaktion erfolgt.¹⁵ Dies führt zu einer Eosinophilie und Atemwegsverengung, wobei dem RSV-G-Protein die Rolle eines Superantigens zugeschrieben wird. Ein weiterer Mechanismus zum Unterlaufen der Immunantwort ist beim RSV wie bei anderen Paramyxovirus- sowie Influenzaviren in der Funktion der Nichtstrukturproteine NS1 und NS2 vorhanden. Diese Virusproteine sind in der Lage, eine speziesspezifische Resistenz gegenüber *alpha/beta*-Interferonen über eine Inhibition des interferonregulatorischen Faktors 3 (IRF3) auszuüben.¹⁶

Die „klassischen“ Erreger der Infektionen des Respirationstraktes

Erreger des oberen Respirationstraktes („Erkältungen“)

Die häufigsten viralen Erreger bei Infekten der oberen Luftwege sowie ihre geschätzten Häufigkeiten sind in Tabelle 1 aufgelistet. Neben den Rhino- und Koronaviren ist dabei zu beachten, dass die Influenzaviren neben der klassischen „echten Grippe“ auch häufig für leichtere Infekte in Sinne einer Erkältung verantwortlich sein können, wenn sie nämlich auf einen teilimmunen Wirt treffen. Das Hauptreservoir für respiratorische Viren sind die oberen Luftwege von Kindern und Kleinkindern. Entsprechend nehmen die meisten Infektionsketten von Kindergärten und Schulen ihren Ausgang und werden von da aus in die Familien getragen. Die höchsten infektiösen Titer an Rhinoviren sind im Nasensekret zu messen. Neben den Tröpfcheninfektionen ist schon früh den direkten Hautkontakten, z. B. Hand-zu-Hand-Übertragungen, eine Bedeutung zugemessen worden, was durch den Nachweis von infektiösen Viren an den Händen der Infizierten gestützt wird.¹⁷ Entsprechend konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Mütter sich bei Erkrankungen von Familienmitgliedern zu 60 Prozent seltener mit Rhinoviren infizierten, wenn sie sich regelmäßig die Hände mit viruziden Desinfektionsmitteln behandelten.¹⁸

Die Inkubationszeiten für Rhinovirusinfektionen variieren zwischen zwölf und 72 Stunden; Hauptsymptome sind Nasenlaufen, Nasenverstopfung, Niesen, Kratzen im Hals, Husten und leicht erhöhte Temperaturen. Der Krankheitsverlauf beträgt meist ca. eine Woche, in einem Viertel der Fälle bis zu zwei Wochen; vor allem bei Rauchern ist prolongierter Husten häufig. Generell sind die Symptome der Erkältungen bei Kindern und bei Erwachsenen ähnlich, beim Vorliegen einer Infektion mit dem RSV oder mit Parainfluenzaviren jedoch sind beim Kind Komplikationen wie Pneumonien, Krupp oder Bronchiolitis ver-

¹² Vgl. Openshaw und Tregoning (2005).

¹³ Vgl. Falsey und Walsh (2005).

¹⁴ Vgl. Walsh *et al.* (1999).

¹⁵ Vgl. Varga *et al.* (2001).

¹⁶ Vgl. Armstrong und Pinner (1999).

¹⁷ Vgl. Gwaltney *et al.* (1978).

¹⁸ Vgl. Hendley und Gwaltney (1988).

Virusgruppe	antigene Typen	Anteil der Fälle (in %)
Rhinoviren	mehr als 100 Typen	30-40
Koronaviren	3 oder mehr Typen	10-15
Parainfluenzaviren	4 Typen	5
<i>respiratory syncytial virus</i>	2 Typen	5
Influenzaviren	3 Typen	25-30
Adenoviren	47 Typen	5-10
andere (HMPV, Enteroviren u.a.)		?
Gruppe-A-hämolysierende Streptokokken*		?

* klinisch oft nicht von viraler Pharyngitis zu unterscheiden

Tabelle 1: Erreger, die mit dem Krankheitsbild „Erkältung“ assoziiert sind (übernommen aus Mandell *et al.* ⁶2005: 747)

mutlich aufgrund der engeren anatomischen Verhältnisse häufiger, während diese Infektionen beim Erwachsenen in aller Regel mit milden Symptomen einhergehen.

Erreger des unteren Respirationstraktes

Betrachtet man den Weg vom oberen in den unteren Respirationstrakt mit den entsprechenden Manifestationsorten von Infekten, also Rachen, Kehlkopf, Bronchien und Lunge, so sind als zugehörige Krankheitsbilder dort die Pharyngitis, Laryngitis, Laryngotracheobronchitis, Bronchitis und schließlich die Pneumonie zu unterscheiden. Als virale Erreger sind dabei die bereits in Tabelle 1 genannten Erreger der Infekte der oberen Luftwege zu nennen, jedoch mit einer deutlichen Verschiebung in ihrer Bedeutung: Während Rhinoviren beim Erwachsenen in den tieferen Bronchien selten zu finden sind, häufen sich dort Infekte mit Influenza- und Adenoviren, bei Kleinkindern auch das RSV und die Parainfluenzaviren. Tabelle 2 fasst die wichtigsten Erreger und ihre Bedeutung bei der Tracheobronchitis zusammen. Publikationen der neueren Zeit, die auf molekularen Nachweisen beruhen, lassen vermuten, dass auch Rhinoviren bei Kindern wie bei alten Menschen eine Ursache von Pneumonien sein könnten.¹⁹ Unbestritten ist, dass die Influenzaviren vor allem in Zeiten von Pandemien in allen Altersklassen zu schwer verlaufenden Pneumonien mit hoher Letalität führen können, was als Haupttodesursache der „Spanischen Grippe“ von 1918 gilt. Abschließend sei noch erwähnt, dass mit absteigender Lokalisation im Atemtrakt die bakteriellen Erreger an Bedeutung gewinnen. Hierzu gehören *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, Bordetellen, Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* sowie bei Risikopatienten eine Reihe gramnegativer Erreger. Die genannten Bakterien sind eigenständige Verursacher von Pneumonien, treten aber häufig auch als Superinfektion bei schon vorher bestehenden viralen Infekten auf.

¹⁹ Vgl. Papadopoulos (2004) sowie Hicks *et al.* (2006).

Erreger	Schwere der Erkrankung
Adenoviren	+ bis +++
Rhinoviren	+ bis ++
Coxsackieviren B	+
andere Enteroviren	+
Influenza A, B, C	+ bis ++++
Parainfluenza 1, 2, 3	++
<i>respiratory syncytial virus</i>	+ bis +++
<i>Mykoplasma pneumoniae</i>	+ bis +++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	++

Tabelle 2: Häufige Erreger der akuten Tracheobronchitis (übernommen aus: Marre *et al.* 2000: 296)

Neu entdeckte und wirklich neue Respirationstraktviren

Das humane Metapneumovirus: ein neu *entdeckter* Erreger

Das humane Metapneumovirus (HMPV) wurde 2001 erstmals von einer Arbeitsgruppe aus den Niederlanden identifiziert.²⁰ Das Virus zeigt elektronenmikroskopisch eine paramyxovirusähnliche Morphologie; genetische Analysen zeigten, dass es zur Familie der *Pneumovirinae* zählt, zu deren prominentesten humanen Vertretern das RSV gehört. In der niederländischen Studie wurde das Virus in Nasopharynxaspiraten von 28 niederländischen Kindern nachgewiesen, die über einen Zeitraum von 20 Jahren gesammelt worden waren. Weitere serologische Untersuchungen zeigten, dass das HMPV seit mindestens 50 Jahren beim Menschen weltweit zirkuliert und damit keineswegs ein neues, sondern ein neu entdecktes Virus ist. Gründe für die recht späte Entdeckung des Virus sind seine schwere Anzüchtbarkeit und das stark verzögerte Auftreten eines zytopathischen Effektes in der Zellkultur. Genetisch unterscheidet es sich vom RSV vor allem dadurch, dass ihm die Nichtstrukturproteine NS1 und NS2 fehlen, denen beim RSV interferonantagonistische Wirkungen zugesprochen werden. Mit den in den nachfolgenden Abschnitten besprochenen SARS- und Influenza-H5N1-Viren hat es gemeinsam, dass es verwandte Viren in der Vogelwelt besitzt. Ein HMPV-verwandtes Virus aus dem Genus der Metapneumoviren ist das aviäre Pneumovirus (APV), auch bekannt als *turkey rhinotracheitis virus*, das in den späten 70er Jahren des 20. Jahrhunderts in Südafrika als Erreger von respiratorischen Infekten in Truthähnen beschrieben wurde. Die größten Ähnlichkeiten des HMPV zu den aviären Verwandten bestehen zum APV-C, einem aviären Virus, das bevorzugt in den USA vorkommt.²¹

Im Alter von zwei Jahren sind ca. 50 Prozent der Kinder seropositiv für das HMPV, im Alter von fünf Jahren nahezu 100 Prozent. Reinfektionen scheint es während des gesamten Lebens häufiger zu geben. In den gemäßigten klimatischen Zonen zirkuliert das Virus überwiegend in den Wintermonaten und überlappt daher mit dem Auftreten von Influenza und RSV. Die meisten Kinder mit HMPV-Infektionen weisen als Symptome Fieber, Husten und Schnupfen auf, aber auch Infekte der unteren Luftwege in Form von Bronchiolitis und Pneumonie werden beobachtet. Koinfektionen mit anderen Viren wurden beschrie-

²⁰ Vgl. van den Hoogen *et al.* (2001).

²¹ Vgl. Alvarez *et al.* (2003).

ben, insbesondere mit dem RSV. Diese führen zu einer erhöhten Komplikationsrate, so dass dem HMPV möglicherweise eine wichtige Rolle als Kofaktor bei respiratorischen Infekten zufällt.²² Es ist noch nicht abschließend zu sagen, welche klinische Bedeutung dem HMPV außerhalb seiner Rolle als Erreger im Kindesalter zuzumessen ist.

Das SARS-Koronavirus: ein neuer Erreger – bereits besiegt?

Das Schwere Akute Atemwegssyndrom (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) wurde erstmals im November 2002 in der chinesischen Provinz Guangdong nachgewiesen. Es trat bei Patienten mit einer respiratorischen Symptomatik auf, die man klinisch als „atypische Pneumonie“ bezeichnet. Dieser Begriff umfasst Pneumonien, die nicht durch die typischen bakteriellen Erreger wie z.B. *Streptokokkus pneumoniae* oder *Hämophilus influenzae* hervorgerufen werden, sondern durch schwer anzüchtbare, teilweise sich intrazellulär vermehrende Erreger wie Chlamydien, Mykoplasmen oder Legionellen. Viren sind *per definitionem* intrazellulär replizierende Erreger und führen zu klinisch davon kaum unterscheidbaren Pneumonien; ebenso der SARS-Erreger, ein bis dahin unbekanntes Koronavirus, das man mittlerweile als SARS-assoziiertes Koronavirus (SARS-CoV) bezeichnet.²³

Das natürliche Reservoir des SARS-CoV ist nicht zweifelsfrei bekannt, jedoch wurden in einer Reihe von wild lebenden Tieren Koronaviren gefunden, die mit dem menschlichen SARS-Erreger sehr nahe verwandt erscheinen, so vor allem in der aus dem Himalaya stammenden Zibetkatze (*Paguma larvata*), aber auch im chinesischen Sonnendachs (*Melogale moschata*) sowie im Marderhund (*Nyctereutes procyonoides*). Das SARS-CoV zeigt im Vergleich zu den bekannten menschlichen Koronaviren die größten Homologien zur Gruppe 2, den OC-43-ähnlichen Koronaviren.²⁴ Die hohe Bevölkerungsdichte und das in dieser Region traditionell enge Zusammenleben mit Tieren sowie deren Handel und Verzehr begünstigten das „Überspringen“ des SARS-Virus auf den Menschen und seine Verbreitung.

Nach dem ersten Auftreten in China wurden im Februar 2003 Fälle in Vietnam, ab März 2003 in Indonesien, Singapur und Thailand gemeldet, bis schließlich ca. 200 Fälle auch in Kanada auftraten.²⁵ In Deutschland wurden insgesamt zehn Fälle registriert. Insgesamt wurden 8.098 Personen in 26 verschiedenen Ländern weltweit infiziert, vor allem in asiatischen Ländern, von denen nach Angaben der WHO 774 Patienten starben.²⁶ Auch der Erstbeschreiber, der italienische Arzt Carlo Urbani, starb am 29. März 2003 an einer SARS-Infektion. Der Schwerpunkt der Epidemie lag dabei eindeutig in China und Hongkong, wo mehr als 80 Prozent der Fälle auftraten. Der Aufbau von Meldesystemen durch die WHO und konsequente Isolierungsmaßnahmen sowie offizielle Reisewarnungen für die betroffenen Länder führten dazu, dass die letzte Infektionskette im Juli 2003 beobachtet wurde. Vereinzelt gab es im Zusammenhang mit Laborinfektionen in Singapur, Taipeh und Peking sowie einem nochmaligen „natürlichen“ Ausbruch (d. h. keine Laborinfektion) in Guangdong über einen Zeitraum von sechs Wochen. Seitdem sind

²² Vgl. König *et al.* (2004) sowie Semple *et al.* (2005).

²³ Vgl. Kuiken *et al.* (2003) sowie Peiris *et al.* (2003).

²⁴ Vgl. St Jean *et al.* (2004).

²⁵ Vgl. Poutanen *et al.* (2003).

²⁶ Vgl. World Health Organization (2004).

keine Fälle mehr beobachtet worden; epidemiologisch gesehen befinden wir uns damit in der so genannten interepidemischen Phase. Im Zusammenhang mit der Analyse der SARS-Epidemie sowie vorangegangener Epidemien mit anderen Erregern wurde beschrieben, dass es bei Epidemien oftmals zu asymmetrischen Ausbreitungsmustern kommt, bei denen die Mehrzahl der Infizierten keine weiteren Personen ansteckt. Diese Infizierten sind infektionsbiologisch betrachtet Sackgassen, in denen die Erreger ihren Endpunkt finden. Dies wird kompensiert durch eine kleine Gruppe von *superspreaders* („Superinfizierern“), die äußerst effektiv die Infektion auf zehn bis 20 weitere Personen übertragen.²⁷ Mehrere *superspreaders* konnten bei der SARS-Epidemie ausgemacht werden. Im Hinblick auf zukünftige Epidemien stimmt jedoch zuversichtlich, dass es gelungen ist, die SARS-Epidemie relativ schnell wieder einzudämmen und die Zirkulation beim Menschen vollständig zu unterbinden.

Influenza H5N1: der zukünftige Erreger einer humanen Influenzapandemie?

Im Mai 1997 wurde bei einem dreijährigen Jungen aus Hongkong, der an einer schweren Pneumonie gestorben war, erstmals ein Influenzavirus des Subtyps H5N1 isoliert.²⁸ Dem waren in dieser Region drei Ausbrüche der aviären Influenza in Hühnerfarmen mit dem Subtyp H5N1 vorangegangen. Bis zum Ende des Jahres wurden 17 weitere Fälle menschlicher Infektionen – davon fünf mit tödlichem Ausgang – beschrieben. Massenschlachtungen infizierter Hühner zur Eindämmung der Seuche sowie eine strenge Überwachung konnten nicht verhindern, dass es in den Jahren 2001 und 2002 zu weiteren Ausbrüchen der aviären Influenza kam; erneute menschliche Infektionen gab es dann im Februar 2003.²⁹ Nachdem die Tierseuche im Dezember 2003 Korea erreicht hatte, folgte recht schnell eine Reihe weiterer asiatischer Länder, begleitet von menschlichen Infektionen mit hoher Letalität. Von 2005 bis zum Frühjahr 2006 schließlich breitete sich die aviäre Influenza nach Europa und damit auch nach Deutschland aus. Ende Mai 2006 waren bei der WHO 224 humane H5N1-Infektionen mit 127 tödlichen Ausgängen (57 Prozent) registriert. Die Seuche zeigt einige Charakteristika: Im Gegensatz zu früheren Episoden aviärer Influenza findet bei H5N1-Viren ein stetiges Hin- und Herspringen zwischen Hausgeflügel und Wildvögeln statt. Die H5N1-Infektionen bei Vögeln haben endemische Ausmaße angenommen, d. h., ein regelmäßiges Auftreten von Seuchenfällen als Zeichen der kontinuierlichen Zirkulation des Erregers ist vorhanden. Es existiert bei H5N1 ein buntes Mischbild von Tierespezies, die empfänglich sind, die leicht oder schwer erkranken und die den Erreger weitergeben. Schließlich ist auch der Mensch direkt infizierbar, bisher allerdings kein effizienter Weiterüberträger des Virus. Die frühere Vorstellung, dass zur Infektion eines Menschen mit einem Vogelgrippevirus grundsätzlich ein weiteres Tier als „Mischgefäß“ vonnöten sei – typischerweise wird dem Schwein eine solche Rolle zugesprochen – ist damit überholt und muss um die Erkenntnis ergänzt werden, dass auch der Mensch selbst als ein solches Mischgefäß fungieren kann.³⁰

²⁷ Vgl. Bauch *et al.* (2005).

²⁸ Vgl. Subbarao *et al.* (1998).

²⁹ Vgl. Peiris *et al.* (2004).

³⁰ Vgl. Claas *et al.* (1998).

Wie alle Influenzaviren unterliegt H5N1 einem stetigen Wandel, bedingt durch Punktmutationen in seinen beiden Glykoproteinen, die als „antigenetischer Drift“ bezeichnet werden. So zeigten H5N1-Isolate von 2002 eine deutlich höhere Pathogenität in Enten als die früheren Isolate aus den 1990er Jahren.³¹ Bei vorangegangenen aviären Influenzaseuchen waren die Enten typischerweise symptomlose Überträger. Die H5N1-Isolate zeigten über die Jahre eine immer stärkere Tendenz zur Ausbreitung auf neue Spezies, gleichzeitig nahm die Pathogenität für experimentell infizierte Mäuse zu.³² Aktuelle Befürchtungen gehen dahin, dass dem Virus durch weitere Mutationen Mensch-zu-Mensch-Übertragungen ermöglicht werden, die der Ausgangspunkt für eine Pandemie sein könnten. Die These, dass sukzessive Mutationen eines Influenzastammes eine Anpassung an einen neuen Wirt und damit eine Pandemie auslösen können, erweitert inzwischen die früheren Vorstellungen, dass solche Ereignisse stets durch Reassortanten verschiedener Influenzasubtypen in einem „Mischgefäß“ (siehe oben) entstehen, bei denen es zu einem massiven Austausch von genetischem Material kommt. Gestützt wird diese neue Auffassung durch die in den letzten Jahren gelungene molekulare Rekonstruktion der Influenzaviren, die die „Spanische Grippe“ von 1918 ausgelöst haben. Dies führte zu Hinweisen darauf, dass das damalige Pandemievirus vermutlich ohne Reassortment-Ereignis durch direkte Anpassung eines aviären Influenzavirus an den Menschen entstanden ist.³³ Weitere Analysen der Isolate von 1918 hinsichtlich bekannter Influenza-Pathogenitätsfaktoren wie der Beschaffenheit der Hämagglutinin-Spaltstelle, der Rezeptorbindungsstelle oder der immunmodulatorischen Eigenschaften des NS1-Proteins haben verschiedene plausible Anhaltspunkte, aber bisher keine abschließenden Erklärungen bezüglich der extremen Letalität der „Spanischen Grippe“ geliefert. Besorgnis erregend sind jedoch Publikationen der jüngsten Zeit, in denen Röntgen-Kristallstruktur-Analysen dahingehend interpretiert werden, dass das H5-Hämagglutinin aus dem Jahr 2006 mehr Ähnlichkeiten mit dem rekonstruierten H1 von 1918 als mit dem H5 aus dem Jahr 1997 aufweist.³⁴ Diese molekularen Befunde sollten uns Warnung sein, dass wir die Vorzeichen einer neuen Pandemie erleben.

Diagnose viraler Atemwegsinfektionen

Klassische Nachweise und molekulare Methoden

Generell gibt es in der virologischen Diagnostik die Möglichkeit, eine Infektion über die Antikörper-Immunantwort des Wirtes – die so genannte serologische Diagnostik – oder über die direkte Erregerisolierung nachzuweisen. Da Atemwegsinfektionen als lokale oder organbegrenzte Infektionen zu sehen sind, ist die Antikörperantwort oft nur schwach und/oder verzögert ausgeprägt und erschwert damit die serologische Diagnostik. Als klassischer direkter Virusnachweis gilt die Anzucht mittels Zellkulturen. Sie verlangt recht unterschiedliche Bedingungen bezüglich des jeweils geeigneten Zelltyps, so dass man ein ganzes Arsenal an Zelllinien bereithalten muss, um das breite Spektrum dieser Erregergruppe zu identifizieren. Die ersten erfolgreichen Anzuchten von Influenzaviren gelangen in den 30er Jahren des vorigen Jahrhunderts nicht in Zellkulturen heutigen Typs, sondern

³¹ Vgl. Guan *et al.* (2004).

³² Vgl. Chen *et al.* (2004).

³³ Vgl. Reid *et al.* (1999).

³⁴ Vgl. Stevens *et al.* (2006).

in der Allantoishöhle embryonierter Hühnereier.³⁵ Dieses Modell ist bis heute Mittel der Wahl für die Herstellung von Influenzaimpfstoffen, da sich in diesem Kompartiment die meisten humanen wie auch aviären Influenztypen replizieren. Darüber hinaus sind auch *Madin-Darby canine kidney*-Zellen (MDCK-Zellen) geeignet zur Anzucht von Influenzaviren. Alle weiteren respiratorischen Viren sind prinzipiell in Zellkulturen anzüchtbar: Rhinoviren in humanen embryonalen Lungenzellen, Parainfluenzaviren in primären Nierenzellen des Rhesusaffen, RSVs in humanen Hep2-Zellen und Koronaviren in Verozellen (Affennieren) – jedoch gelingt dies in der Praxis nicht immer mit Erfolg. Mit Hilfe von spezifischen Antisera und/oder monoklonalen Antikörpern ist es möglich, die aufwändige, zeitintensive und oft schwierige Virusanzucht zu umgehen und stattdessen virale Antigene in Respirationstraktzellen des Patienten nachzuweisen. Als Untersuchungsmaterial verwendet man dabei unter anderem Nasopharynxaspirat oder Rachenspülwasser. Dies gelingt am besten bei Erstinfektionen mit dem RSV,³⁶ da in diesen Fällen das Virus in hoher Konzentration im Untersuchungsmaterial vorliegt. Die Sensitivität dieser Methode ist bei niedrigeren Virustitern deutlich geringer, wie sie im Falle von Reinfektionen im späteren Kindes- und Erwachsenenalter vorliegen.

Die oben geschilderten technischen Einschränkungen haben dazu geführt, dass die ursprünglichen Kenntnisse über die Epidemiologie von respiratorischen Virusinfektionen im Wesentlichen auf wenigen Untersuchungen beruhten. Aktuelle Studien profitieren dagegen von der Verfügbarkeit äußerst empfindlicher molekularer Techniken wie der Polymerasekettenreaktion (PCR)³⁷ in einer größeren Zahl von Laboren. Mit dieser Methode ist es möglich, mit sehr hoher Sensitivität das Virusgenom nachzuweisen. Eine bedeutende Weiterentwicklung dieser Technologie stellte in den letzten Jahren die Etablierung der *real-time*-PCR³⁸ dar, bei der unter Verwendung fluoreszenzmarkierter Sonden neben der Erhöhung der Spezifität die Untersuchungszeit drastisch verkürzt und darüber hinaus die Möglichkeit der Quantifizierung des im Untersuchungsmaterial vorhandenen Erregers möglich ist. Während bei der klassischen Virusisolierung die Koinfektionen mit mehreren Erregern aufgrund des Phänomens der viralen Interferenz oft nicht erkennbar sind, ist dieser Störfaktor bei der molekularen Diagnostik nicht von Bedeutung, so dass bei der in den nächsten Jahren zu erwartenden breiteren Anwendung dieser Technik mit detaillierteren Erkenntnissen bezüglich der Epidemiologie unter anderem von Mehrfachinfektionen zu rechnen ist. Protokolle, mit deren Hilfe man in Form von Multiplex-PCRs in wenigen Ansätzen mehrere Respirationstraktviren simultan nachweisen kann, sind mittlerweile publiziert³⁹ und in weiterer Erprobung.

Praktische Umsetzung in einem Universitätsklinikum

Die mit der speziellen Virusdiagnostik beauftragten Einrichtungen sind in Deutschland traditionellerweise in den virologischen Universitätsinstituten angesiedelt. Die damit gegebene direkte Verbindung mit der Virusforschung hat der Entwicklung der virologischen

³⁵ Vgl. Burnet (1936).

³⁶ Vgl. Kisch *et al.* (1962).

³⁷ Vgl. Saiki *et al.* (1986).

³⁸ Vgl. Livak *et al.* (1995).

³⁹ Vgl. Gunson *et al.* (2005).

Diagnostik in Deutschland zu besonderer Innovation verhelfen. Dazu gehört, eine Diagnostik für ein breites und wachsendes Spektrum von Erregern zu etablieren, um den in einem Universitätsklinikum vorhandenen besonderen Patientengruppen (z. B. Immunsupprimierte, Transplantationspatienten, AIDS-Patienten, Kinder mit kongenitalen Immundefekten) gerecht zu werden. Darüber hinaus haben die Erfahrungen mit SARS und der Vogelgrippe gezeigt, dass es in Zukunft wichtig sein wird, diese Erreger schnell zu erkennen und eine umfassende Differenzialdiagnose zur Hand zu haben, um eine unnötige Unruhe bei Patienten wie medizinischem Personal sowie aufwändige Präventionsmaßnahmen zu vermeiden. Abbildung 3 zeigt schematisch den Proben- und Untersuchungsfluss für die Differenzialdiagnose der respiratorischen Infekte, wie er zurzeit im Institut für Virologie des Universitätsklinikums Düsseldorf (UKD) etabliert ist. Mit Hilfe von Automatisierungen und vorbereiteten *ready to use*-Reaktionsansätzen ist es möglich, in dringenden Fällen innerhalb weniger Stunden eine umfangreiche Differenzialdiagnose viraler respiratorischer Erreger zu erreichen. In Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene umfasst dieses Spektrum außerdem wichtige bakterielle Erreger wie Mykoplasmen, Chlamydien und Bordetella, die sich der traditionellen bakteriologischen Diagnostik weitgehend entziehen und deren Identifikation deshalb ebenfalls zunehmend molekular erfolgt. Die im selben Zentrum „Medizinische Mikrobiologie und Virologie“ des UKD integrierte Krankenhaushygiene kann somit zeitnah informiert werden und entsprechend der nachgewiesenen Erreger die nötigen Maßnahmen für das Patientenmanagement veranlassen. Eine erste Testphase dieser Diagnostik seit Dezember 2005 – noch ohne den Nachweis bakterieller Erreger – umfasste pädiatrische Patienten, die mit Zeichen eines respiratorischen Infektes stationär aufgenommen worden waren (Abb. 2). Es zeigte sich, dass neben der stark dominierenden Rolle des RSV in dieser Altersgruppe vor allem das HMPV, die Rhinoviren sowie die Koronaviren als häufige Erreger zu finden sind.

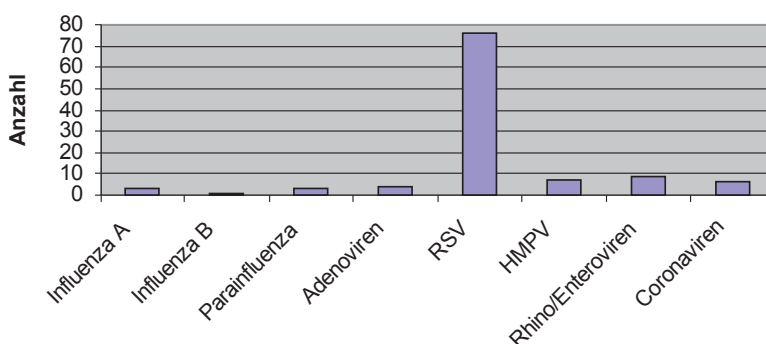


Abb. 2: Nachweise respiratorischer Viren im Institut für Virologie (UKD) bei pädiatrischen Patienten (Jan-April 2006)

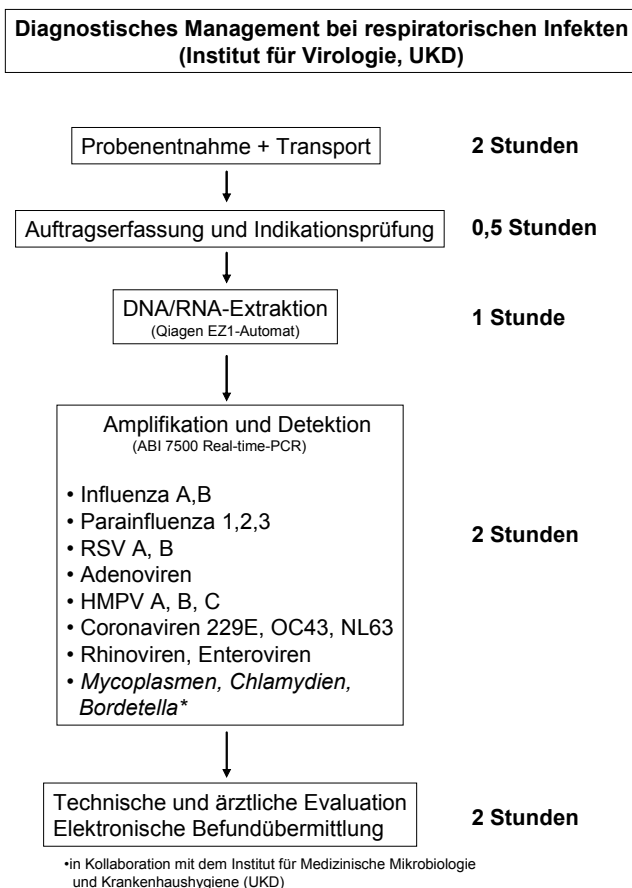


Abb. 3: Fließschema der molekularen Diagnostik respiratorischer Infekte am Institut für Virologie (Universitätsklinikum Düsseldorf)

Therapie und Prophylaxe

Spezifische antivirale Therapeutika

Der banale Schnupfen, meist durch Rhinoviren hervorgerufen, wird typischerweise symptomatisch behandelt: Neben Antihistaminika kommen oft nicht-steroidale antiinflammatorische Medikamente wie Indomethacin⁴⁰ oder Naproxen zum Einsatz. Therapieversuche mit intranasaler Applikation von rekombinantem Interferon-alpha-2b zeigten einen nur minimalen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung und waren mit lokalen Nebenwirkungen wie Trockenheit und Ulzera assoziiert. Einen neuen Ansatz bieten die in den letzten Jahren entwickelten „Uncoating-Inhibitoren“ wie das Pleconaril, die in die hydrophoben Taschen

⁴⁰ Vgl. Fogari *et al.* (1992).

der Kapsidoberfläche binden und damit die Bindung des Virus an den Zellrezeptor sowie die RNA-Freisetzung hemmen.⁴¹ Eine leichte Verkürzung der Erkrankungsdauer kann bei Behandlung von Rhinovirusinfekten mit Pleconaril beobachtet werden, allerdings assoziiert mit Nebenwirkungen wie Erbrechen und Übelkeit. Dieser insgesamt mäßige Erfolg hat dazu geführt, dass die US Food and Drug Administration (FDA) keine Empfehlung für das Medikament zur Behandlung des Schnupfens ausgibt.

Neuere und erfolgreiche Ansätze gibt es bei der Behandlung der RSV-Infektionen im Kindesalter. Palivizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen ein hochkonserviertes, neutralisierendes Epitop im RSV-F-Protein, der bei Frühgeborenen sowie Kindern mit Lungen- oder Herzerkrankungen prophylaktisch gegen RSV-Infektionen eingesetzt wird und dessen medizinischer wie auch kosteneffektiver Nutzen in einer Reihe von Studien gezeigt wurde.⁴² Weiterentwicklungen dieses Antikörpers mit einer 70fach erhöhten Bindungsaffinität sind bereits in klinischen Studien.⁴³

Nahezu populär wurde in den letzten Monaten das Oseltamivir (Tamiflu®) für die Therapie der Influenza, das wie das Zanamivir zur Gruppe der Neuraminidasehemmer gehört, jedoch als entscheidenden Vorteil die orale Applikation ermöglicht. Die Neuraminidasehemmer zeigen gegenüber dem früher entwickelten M2-Hemmer Amantadin auch eine Wirkung gegen die Influenza-B-Infektion. Sie scheinen gegenüber allen Influenza-A-Subtypen wirksam zu sein und werden deshalb im Zusammenhang mit der aviären Influenza als potenziell wirksamstes Mittel in der Frühphase einer Pandemie gesehen, wenn noch kein spezifischer Impfstoff zur Verfügung steht. Wie bei allen antiviralen Substanzen muss auch beim Einsatz von Oseltamivir mit der Entwicklung von Resistenzen während der Therapie gerechnet werden. Entscheidend für die Weitergabe und damit für die langfristige Verbreitung resistenter Mutanten ist deren Replikationsfähigkeit (*viral fitness*), die glücklicherweise bei Resistenzmutanten oftmals sehr niedrig ist. Bezüglich der Resistenzentwicklung des Influenzavirus gegenüber Neuraminidasehemmern liegen noch keine einheitlichen Erkenntnisse vor.⁴⁴

Impfungen

Die Tatsache, dass der Mensch lebenslang und mehrfach im Jahr Erkältungskrankheiten erleidet, lässt darauf schließen, dass diese Infektionen nur eine Teilimmunität hinterlassen. Dies und die Vielzahl und Diversität der Erreger lassen eine erfolgreiche Impfstoffentwicklung, z. B. gegen Rhinoviren, unwahrscheinlich erscheinen. Bezüglich der vor allem im Kleinkindesalter auftretenden RSV-Infektionen hat es Bemühungen gegeben, gegen diesen Erreger eine Vakzine zu entwickeln. Studien mit formalininaktivierten RSVs aus den Jahren 1966 und 1967 an Kindern mussten abgebrochen werden: Eine Schutzfunktion gegenüber einer späteren Exposition war nicht vorhanden; geimpfte Kinder mussten nach der Exposition mit dem Wildvirus sogar häufiger hospitalisiert werden, und zwei dieser Kinder verstarben.⁴⁵ Alle späteren Versuche, einen Impfstoff gegen das RSV zu entwickeln, waren bisher erfolglos.

⁴¹ Vgl. Zhang *et al.* (2004).

⁴² Vgl. Reeve *et al.* (2006).

⁴³ Vgl. Mejias *et al.* (2005).

⁴⁴ Vgl. Yen *et al.* (2005).

⁴⁵ Vgl. Kim *et al.* (1969).

Überraschend mag deshalb erscheinen, dass gerade gegen das hochvariable Influenzavirus erfolgreich geimpft werden kann. Der Grund dafür liegt darin, dass trotz des *antigenic drift* in jeder Saison nur wenige Subtypen gleichzeitig zirkulieren: Zurzeit sind es zwei Influenza-A-Typen (H1N1 und H3N2) sowie ein Influenza-B-Typ. Der Impfstoff besteht aus einer Spaltvakzine, die das Influenza-Hämagglutinin und die Neuraminidase enthält und jährlich auf ihre Wirksamkeit getestet bzw. erneuert werden muss. Jedes Jahr gibt die WHO Ende Februar ihre Empfehlungen hinsichtlich der Impfstämme der nächsten Saison für die nördliche Erdhalbkugel und im September für die südliche Erdhalbkugel aus,⁴⁶ die dann noch von den nationalen Behörden bestätigt werden müssen. In Deutschland werden jährlich rund 14 Millionen Impfdosen appliziert, überwiegend älteren Patienten und Menschen, die an kardiopulmonalen Erkrankungen leiden. Die Erkenntnis, dass zu Beginn der Influenzaepidemien zum großen Teil die Kleinkinder betroffen sind, die als sehr effektive Weiterüberträger fungieren, hat in den USA zu Impfempfehlungen für diese Altersgruppe geführt. Diese Empfehlungen wurden außerdem auf Schwangere nach dem ersten Trimenon, d. h. nach den ersten drei Schwangerschaftsmonaten, erweitert.

Zusammenfassung

Respiratorische Viren verursachen eine große Bandbreite respiratorischer Erkrankungen – vom harmlosen Schnupfen bis zu letalen Infektionen wie SARS oder der Influenzapneumonie. Im Vergleich zu vielen anderen bedrohlichen Virusinfektionen wie AIDS oder Hepatitis sind Expositionsvermeidungen im Alltag schwer möglich. In den letzten Jahren hat es mehrere Anzeichen dafür gegeben, dass aus der Gruppe der respiratorischen Viren ernsthaft neue Bedrohungen für den Menschen erwachsen könnten. Im Unterschied zu Pandemien der Vergangenheit steht uns mittlerweile eine effektive und schnelle Diagnostik zur Verfügung, die zusammen mit seuchenhygienischen und spezifischen therapeutischen Maßnahmen wesentlicher Bestandteil einer wirksamen Seuchenbekämpfung sein wird. Der Entwicklung von neuen Impfstoffen und besseren Impfstrategien kommt hierbei eine wichtige Rolle zu. Darüber hinaus sind weitere Forschungen auf Seiten der Erreger und der antiviralen Immunantwort nötig, um Komplikationen bei Infektionen wie z. B. mit dem RSV im Kleinkindesalter verstehen und vermeiden zu können.

Literatur

- ALVAREZ, R., H. M. LWAMBA, D. R. KAPCZYNSKI, M. K. NJENGA und B. S. SEAL. „Nucleotide and predicted amino acid sequence-based analysis of the avian metapneumovirus type C cell attachment glycoprotein gene: phylogenetic analysis and molecular epidemiology of U.S. pneumoviruses“, *Journal of Clinical Microbiology* 41 (2003), 1730-1735.
- ARMSTRONG, G. L. und R. W. PINNER. „Outpatient visits for infectious diseases in the United States, 1980 through 1996“, *Archives of Internal Medicine* 159 (1999), 2531-2536.
- BAUCH, C. T., J. O. LLOYD-SMITH, M. P. COFFEE und A. P. GALVANI. „Dynamically modeling SARS and other newly emerging respiratory illnesses: past, present, and future“, *Epidemiology* 16 (2005), 791-801.

⁴⁶ Vgl. Pfeleiderer (2005).

- BURNET, F. M. „Influenza virus on the developing egg. I. Changes associated with the development of an egg-passage strain of virus“, *British Journal of Experimental Pathology* 17 (1936), 282-293.
- CHEN, H., G. DENG, Z. LI, G. TIAN, Y. LI, P. JIAO, L. ZHANG, Z. LIU, R. G. WEBSTER und K. YU. „The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China“, *The Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 101 (2004), 10452-10457.
- CLAAS, E. C., A. D. OSTERHAUS, R. VAN BEEK, J. C. DE JONG, G. F. RIMMELZWAAN, D. A. SENNE, S. KRAUSS, K. F. SHORTRIDGE und R. G. WEBSTER. „Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus“, *Lancet* 351 (1998), 472-477.
- DINGLE J. H., G. F. BADGER und W. S. JORDAN JR. „Illness in the home: Study of 25,000 illnesses in a group of Cleveland families. Cleveland“, *The Press of Western Reserve University* (1964), 1.
- DOUGLAS JR., R. C., R. B. COUCH und K. M. LINDGREN. „Cold doesn't affect the 'common cold' in study of rhinovirus infections“, *Journal of the American Medical Association* 199 (1967), 2930.
- FALSEY, A. R. und E. E. WALSH. „Respiratory syncytial virus infection in elderly adults“, *Drugs Aging* 22 (2005), 577-587.
- FOGARI, R., A. ZOPPI, F. TETTAMANTI, G. D. MALAMANI, C. TINELLI und A. SALVETTI. „Effects of nifedipine and indomethacin on cough induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors: a double-blind, randomized, cross-over study“, *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 19 (1992), 670-673.
- GUAN, Y., L. L. POON, C. Y. CHEUNG, T. M. ELLIS, W. LIM, A. S. LIPATOV, K. H. CHAN, K. M. STURM-RAMIREZ, C. L. CHEUNG, Y. H. LEUNG, K. Y. YUEN, R. G. WEBSTER und J. S. PEIRIS. „H5N1 influenza: a protean pandemic threat“, *The Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 101 (2004), 8156-8161.
- GUNSON, R. N., T. C. COLLINS und W. F. CARMAN. „Real-time RT-PCR detection of 12 respiratory viral infections in four triplex reactions“, *Journal of Clinical Virology* 33 (2005), 341-344.
- GWALTNEY JR., J. M., J. O. HENDLEY, G. SIMON und W. S. JORDAN JR. „Rhinovirus infections in an industrial population. I. The occurrence of illness“, *The New England Journal of Medicine* 275 (1966), 1261-1268.
- GWALTNEY JR., J. M., P. B. MOSKALSKI und J. O. HENDLEY. „Hand-to-hand transmission of rhinovirus colds“, *Annals of Internal Medicine* 88 (1978), 463-467.
- GWALTNEY JR., J. M. „The Jeremiah Metzger lecture. Climatology and the common cold“, *Transaction of the American Clinical and Climatological Association* 96 (1984), 159-175.
- HENDLEY, J. O. und J. M. GWALTNEY JR. „Mechanisms of transmission of rhinovirus infections“, *Epidemiologic Reviews* 10 (1988), 243-258.
- HENRICKSON, K. J., S. HOOVER, K. S. KEHL und W. HUA. „National disease burden of respiratory viruses detected in children by polymerase chain reaction“, *Pediatric Infectious Disease Journal* 23 (2004), S11-S18.
- HICKS, L. A., C. W. SHEPARD, P. H. BRITZ, D. D. ERDMAN, M. FISCHER, B. L. FLANNERY, A. J. PECK, X. LU, W. L. THACKER, R. F. BENSON, M. L. TONDELLA, M. E. MOLL, C. G. WHITNEY, L. J. ANDERSON und D. R. FEIKIN. „Two outbreaks of severe respiratory disease in nursing homes associated with rhinovirus“, *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (2006), 284-289.
- KIM, H. W., J. G. CANCHOLA, C. D. BRANDT, G. PYLES, R. M. CHANOCK, K. JENSEN und R. H. PARROTT. „Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine“, *American Journal of Epidemiology* 89 (1969), 422-434.

- KISCH, A. L., K. M. JOHNSON und R. M. CHANOCK. „Immunofluorescence with respiratory syncytial virus“, *Virology* 16 (1962), 177-189.
- KONIG, B., W. KONIG, R. ARNOLD, H. WERCHAU, G. IHRST und J. FORSTER. „Prospective study of human metapneumovirus infection in children less than 3 years of age“, *Journal of Clinical Microbiology* 42 (2004), 4632-4635.
- KUIKEN, T., R. A. FOUCHIER, M. SCHUTTEN, G. F. RIMMELZWAAN, G. VAN AMERONGEN, D. VAN RIEL, J. D. LAMAN, T. DE JONG, G. VAN DOORNUM, W. LIM, A. E. LING, P. K. CHAN, J. S. TAM, M. C. ZAMBON, R. GOPAL, C. DROSTEN, S. VAN DER WERF, N. ESCRIOU, J. C. MANUGUERRA, K. STOHR, J. S. PEIRIS und A. D. OSTERHAUS. „Newly discovered coronavirus as the primary cause of severe acute respiratory syndrome“, *Lancet* 362 (2003), 263-270.
- LIVAK, K. J., S. J. FLOOD, J. MARMARO, W. GIUSTI und K. DEETZ. „Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization“, *PCR Methods Application* 4 (1995), 357-362.
- MANDELL, G. L., J. E. BENNETT und R. DOLIN. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia ⁶2005.
- MARRE, R., T. MERTENS und M. Trautmann. *Klinische Infektiologie*. München und Jena 2000.
- MEJIAS, A., S. CHAVEZ-BUENO, A. M. RIOS, M. F. ATEN, B. RAYNOR, E. PEROMINGO, P. SONI, K. D. OLSEN, P. A. KIENER, A. M. GOMEZ, H. S. JAFRI und O. RAMILO. „Comparative effects of two neutralizing anti-respiratory syncytial virus (RSV) monoclonal antibodies in the RSV murine model: time versus potency“, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49 (2005), 4700-4707.
- MONTO, A. S. „Coronaviruses“, in: A. S. EVANS (Hrsg.). *Viral infections of Humans: Epidemiology and control*. New York ⁴1997, 211-227.
- OPENSHAW, P. J. und J. S. TREGONING. „Immune responses and disease enhancement during respiratory syncytial virus infection“, *Clinical Microbiological Reviews* 18 (2005), 541-555.
- PAPADOPOULOS, N. G. „Do rhinoviruses cause pneumonia in children?“, *Paediatric Respiratory Reviews* 5 Supplement A (2004), S191-S195.
- PEIRIS, J. S., S. T. LAI, L. L. POON, Y. GUAN, L. Y. YAM, W. LIM, J. NICHOLLS, W. K. YEE, W. W. YAN, M. T. CHEUNG, V. C. CHENG, K. H. CHAN, D. N. TSANG, R. W. YUNG, T. K. NG und K. Y. YUEN. „Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome“, *Lancet* 361 (2003), 1319-1325.
- PEIRIS, J. S., W. C. YU, C. W. LEUNG, C. Y. CHEUNG, W. F. NG, J. M. NICHOLLS, T. K. NG, K. H. CHAN, S. T. LAI, W. L. LIM, K. Y. YUEN und Y. GUAN. „Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease“, *Lancet* 363 (2004), 617-619.
- PFLEIDERER, M. „Die Zulassung von Influenzaimpfstoffen – vom saisonal aktualisierten Impfstoff zum Pandemiefall“, *ImpfDialog* 4 (2005), 175-182.
- POUTANEN, S. M., D. E. LOW, B. HENRY, S. FINKELSTEIN, D. ROSE, K. GREEN, R. TELLIER, R. DRAKER, D. ADACHI, M. AYERS, A. K. CHAN, D. M. SKOWRONSKI, I. SALIT, A. E. SIMOR, A. S. SLUTSKY, P. W. DOYLE, M. KRAJEN, M. PETRIC, R. C. BRUNHAM und A. J. MCGEER. „Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada“, *The New England Journal of Medicine* 348 (2003), 1995-2005.
- REEVE, C. A., J. S. WHITEHALL, P. G. BUETTNER, R. NORTON, D. M. REEVE und F. FRANCIS. „Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab“, *Journal of Paediatrics and Child Health* 42 (2006), 253-258.

- REID, A. H., T. G. FANNING, J. V. HULTIN und J. K. TAUBENBERGER. „Origin and evolution of the 1918 ‚Spanish‘ influenza virus hemagglutinin gene“, *The Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* 96 (1999), 1651-1656.
- SAIKI, R. K., T. L. BUGAWAN, G. T. HORN, K. B. MULLIS und H. A. ERLICH. „Analysis of enzymatically amplified beta-globin and HLA-DQ alpha DNA with allele-specific oligonucleotide probes“, *Nature* 324 (1986), 163-166.
- SEMPLE, M. G., A. COWELL, W. DOVE, J. GREENSILL, P. S. MCNAMARA, C. HALFHIDE, P. SHEARS, R. L. SMYTH und C. A. HART. „Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis“, *Journal of Infectious Diseases* 191 (2005), 382-386.
- SIMÕES, E. A. und X. CARBONELL-ESTRANY. „Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries“, *Journal of Paediatrics and Child Health* 22 (2003), S13-S18.
- ST JEAN, J. R., H. JACOMY, M. DESFORGES, A. VABRET, F. FREYMUTH und P. J. TALBOT. „Human respiratory coronavirus OC43: genetic stability and neuroinvasion“, *Journal of Virology* 78 (2004), 8824-8834.
- STEVENS, J., O. BLIXT, T. M. TUMPEY, J. K. TAUBENBERGER, J. C. PAULSON und I. A. WILSON. „Structure and receptor specificity of the hemagglutinin from an H5N1 influenza virus“, *Science* 312 (2006), 404-410.
- SUBBARAO, K., A. KLIMOV, J. KATZ, H. REGNERY, W. LIM, H. HALL, M. PERDUE, D. SWAYNE, C. BENDER, J. HUANG, M. HEMPHILL, T. ROWE, M. SHAW, X. XU, K. FUKUDA und N. COX. „Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness“, *Science* 279 (1998), 393-396.
- VAN DEN HOOGEN, B. G., J. C. DE JONG, J. GROEN, T. KUIKEN, R. DE GROOT, R. A. FOUCHIER und A. D. OSTERHAUS. „A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease“, *Nature Medicine* 7 (2001), 719-724.
- VARGA, S. M., X. WANG, R. M. WELSH und T. J. BRACIALE. „Immunopathology in RSV infection is mediated by a discrete oligoclonal subset of antigen-specific CD4(+) T cells“, *Immunity* 15 (2001), 637-646.
- WALSH, E. E., A. R. FALSEY und P. A. HENNESSEY. „Respiratory syncytial and other virus infections in persons with chronic cardiopulmonary disease“, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 160 (1999), 791-795.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The world health report 2004 – changing history*. Genf 2004.
- YEN, H. L., L. M. HERLOCHER, E. HOFFMANN, M. N. MATROSOVICH, A. S. MONTA, R. G. WEBSTER und E. A. GOVORKOVA. „Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility“, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 49 (2005), 4075-4084.
- ZHANG, Y., A. A. SIMPSON, R. M. LEDFORD, C. M. BATOR, S. CHAKRAVARTY, G. A. SKOCHKO, T. M. DEMENCZUK, A. WATANYAR, D. C. PEVEAR und M. G. ROSSMANN. „Structural and virological studies of the stages of virus replication that are affected by antirhinovirus compounds“, *Journal of Virology* 78 (2004), 11061-11069.

